

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 1 月 3 日 (03.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/000657 A1(51) 国際特許分類: C07D 209/42, 213/75, 217/26,
401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 487/04, 495/04,
498/04, 513/04, 513/14, 519/00, C07C 233/56, 237/24,
A61K 31/428, 31/429, 31/437, 31/44, 31/4439, 31/444,
31/454, 31/4545, 31/4709, 31/472, 31/4725, 31/497,
31/501, 31/502, 31/5025, 31/517, 31/519, 31/5377, A61P
7/02, 9/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02683

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 20 日 (20.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-187105 2001 年 6 月 20 日 (20.06.2001) JP
特願2001-243046 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001) JP
特願2001-311808 2001 年 10 月 9 日 (09.10.2001) JP
特願2001-398708
2001 年 12 月 28 日 (28.12.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一
製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3 丁
目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

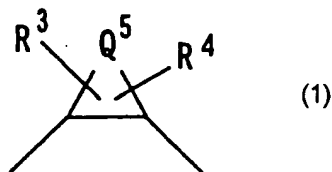
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田 敏晴
(OHTA, Toshiharu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸
川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社
東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小森谷 聡
(KOMORIYA, Satoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都
江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 吉野 利
治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株
式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 魚戸
浩一 (UOTO, Kouichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都
江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 中本 有
美 (NAKAMOTO, Yumi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都
江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 内藤 博
之 (NAITO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江
戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 望月 明慶
(MOCHIZUKI, Akiyoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都
江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永田 勉
(NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江
戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 菅野 英幸
(KANNO, Hideyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江
戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 萩野 谷 憲
康 (HAGINOYA, Noriyasu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京
都 江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 吉川 謙
次 (YOSHIKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都
江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永持 雅敏
(NAGAMOCHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京
都 江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株
式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小林
祥三 (KOBAYASHI, Syozo) [JP/JP]; 〒134-8630 東京
都 江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小野 誠
(ONO, Makoto) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川
区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研
究開発センター内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: DIAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ジアミン誘導体



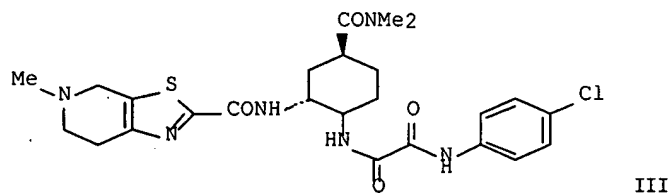
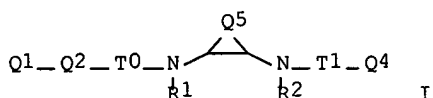
(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (1): $Q^1-Q^2-T^0-N(R^1)-Q^3-N(R^2)-T^1-Q^4$ (1) wherein R^1 and R^2 represent each hydrogen, etc.; Q^1 represents optionally substituted, saturated or unsaturated 5- or 6-membered cyclic hydrocarbyl, etc.; Q^2 represents a single bond, etc.; Q^3 represents the following group; (wherein Q^3 represents C_{1-8} alkylene, etc.); and T^0 and T represent each carbonyl, etc.; salts thereof, solvates of the same or N-oxides of the same. These compounds are useful as preventives and/or remedies for brain infarction, cerebral embolism, cardiac infarction, angina, pulmonary infarction, pulmonary embolism, Buerger's disease, deep venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation syndrome, thrombosis following artificial flap/joint replacement, thrombosis and re-obstruction following blood flow reconstruction, systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), thrombosis during external circulation or blood coagulation during blood collection.

[続葉有]

WO 03/000657 A1

L6 ANSWER 3 OF 4 HCA COPYRIGHT 2004 ACS on STN
AN 138:73271 HCA Full-text
TI Preparation of N,N'-bis(heterocyclic acyl)cycloalkanediamine and
heterocyclediimine derivatives as inhibitors of activated blood
coagulation factor X (factor Xa)
PA Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan
IN Ohta, Toshiharu; Komoriya, Satoshi; Yoshino, Toshiharu; Uoto, Kouichi;
Nakamoto, Yumi; Naito, Hiroyuki; Mochizuki, Akiyoshi; Nagata, Tsutomu;
Kanno, Hideyuki; Haginoya, Noriyasu; Yoshikawa, Kenji; Nagamochi,
Masatoshi; Kobayashi, Syozo; Ono, Makoto
PATENT NO. KIND DATE

PI WO 2003000657 A1 20030103 <--
WO 2003000680 A1 20030103 <--
EP 1405852 A1 20040407
WO 2003016302 A1 20030227
EP 1415992 A1 20040506
PRAI JP 2001-187105 A 20010620
JP 2001-243046 A 20010809
JP 2001-311808 A 20011009
JP 2001-398708 A 20011228
WO 2002-JP2683 W 20020320
WO 2002-JP6141 W 20020620
GI WO 2002-JP8119 W 20020808



AB Diamine compds. represented by the following general formula [I; wherein R1, R2 = H, HO, alkoxy; Q1 = each (un)substituted and (un)saturated 5 or 6-membered cyclic hydrocarbyl, 5 to 7-membered heterocyclyl, or bicyclic or tricyclic fused hydrocarbyl or heterocyclyl; Q2 = a single bond, (un)substituted and (un)saturated bivalent cyclic hydrocarbon, 5 to 7-membered heterocycle, or bicyclic or tricyclic fused hydrocarbon or heterocyclic group; Q5 = C1-8 alkylene, C2-8 alkenylene, (CH2)mCH2-A-CH2(CH2)n (wherein m, n = an integer of 0-3); A = O, N, S, SO, SO2, NH, ONH, NHHN, SNH, SONH, SO2NH; R3 and R4 are groups substituted on C, N, or S in the ring containing Q5 and are selected from H, HO, alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, cyano, cyanoalkyl, NH2, aminoalkyl, N-alkylaminoalkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, acyl, acylalkyl, (un)substituted acylaminoalkyl, etc.; Q4 = each (un)substituted aryl, arylalkenyl, arylalkynyl, heteroaryl, or heteroarylalkenyl, each (un)saturated and (un)saturated bicyclic or tricyclic fused hydrocarbyl or heterocyclyl; T0 = CO, thiocarbonyl; T1 = CO, SO2, CO-CO, N-(un)substituted CO-NR, C(:S)-CO-NR, CO-C(S)-NR, C(S)-C(:S)-NR (wherein R = H, HO, alkyl, alkoxy), etc.), salts thereof, solvates of the same, or N-oxides of the same are prepared. The diamine compds. include N,N'-bis(heterocyclic acyl)-1,2-cyclopropanediamine, -1,2-cyclobutanediamine, 1,2-cyclopentanediamine, -1,2-cyclohexanediamine, 1,2-cycloheptanediamine, -1,2-cyclooctanediamine, -tetrahydro-3,4-furandiamine, -3,4-pyrrolidinediamine, -3,4-piperidinediamine, -tetrahydro-6-oxo-3,4-pyrandiamine, and -tetrahydro-3,4-thiopyrandiamine-1,1-dioxide derivs. These compds. are blood coagulation inhibitors and useful as preventives and/or remedies for thrombus or embolism including brain infarction, cerebral embolism, cardiac infarction, angina, pulmonary infarction, pulmonary embolism, Buerger's disease, deep venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation syndrome, thrombosis following artificial flap/joint replacement, thrombosis and re-obstruction following blood flow reconstruction, systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), thrombosis during external circulation or blood coagulation during blood collection. Thus, 288 mg 2-(4-chloroanilino)-2-oxoacetic acid Et ester was dissolved in 8.0

mL THF, treated with 46 mg LiOH and 1.0 mL H₂O, stirred at room temperature for 2 h, concentrated in dryness under reduced pressure to give 292 mg crude 2-(4-chloroanilino)-2-oxoacetic acid lithium salt (II). II and N-[(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimethylamino)carbonyl]cyclohexyl]-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamide (preparation given) were dissolved in 15 mL DMF and stirred with 164 mg 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 251 mg 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride at room temperature for 64.5 h to give a cyclohexanediamine derivative (III). III.HCl showed IC₅₀ of 1.2 nM against human factor Xa.